

Redaktion

H. Hepp, Buch am Ammersee
 W. Distler, Dresden

C. Troeger · D. V. Surbek · W. Holzgreve
 Universitätsfrauenklinik Basel

Stammzellen aus Nabelschnurblut

Stand der bisherigen Erkenntnisse und Ausblick

Die Transplantation hämatopoietischer Stammzellen aus Knochenmark oder aus peripherem Blut ist heute oft das Verfahren der Wahl bei Patienten mit schweren angeborenen oder erworbenen Erkrankungen des blutbildenden Systems (**■ Tabelle 1**). Die Anwendung einer allogenen Transplantation von Knochenmarkstammzellen ist dabei häufig durch die Verfügbarkeit eines HLA-identischen Spenders eingeschränkt. Eine Nabelschnurblutstammzellbank, in der bereits typisierte Transplantate bereitstehen, ist eine wünschenswerte Alternative. Daher ist das Blut, das nach der Abnabelung des Neugeborenen aus dessen Nabelschnur und Plazenta abgenommen wird, eine gute Quelle für diese Stammzellen. Gelingt es, von möglichst vielen Neugeborenen hämatopoietische Stammzellen zu asservieren, auch von denen mit selteneren HLA-Typen, wird man in der Lage sein, schließlich für möglichst alle Patienten Stammzelltransplantate zur Verfügung zu stellen.

Neben der kurzen Zeit zwischen Anfrage und der Bereitstellung des Stammzelltransplantates [4] haben Nabelschnurblutstammzellen weitere entscheidende Vorteile. Die Prävalenz bestimmter viraler Infektionen (z. B. CMV, EBV) ist niedriger als bei adulten Stammzellspendern (Knochenmark, mobilisierte periphere Stammzellen). Die Abnahme erfolgt ohne Risiko und Schmerz für den Spender aus der bereits abgenabelten Nabelschnur und Plazenta. Die immunologische Unreife der Leukozyten, die partiell mittransplantiert werden, senkt die Wahrscheinlichkeit ei-

ner Graft-versus-host-Erkrankung (GvHD) [48]. Schließlich haben Experimente zeigen können, dass das Wachstumspotenzial hämatopoietischer Stammzellen aus Nabelschnurblut (NSB) größer ist als das aus adulten Quellen [18, 37]. Wenn diese Zellen auch in vitro zur Expansion gebracht werden können [52], wäre ein großer Nachteil des NSB überwunden: Das Volumen des Restblutes nach Geburt ist limitiert auf 50–200 ml und damit auch die Anzahl der entnommenen Stammzellen. Da für ein erfolgreiches Anwachsen des Transplantates mindestens $1 \cdot 10^7$ bis $2 \cdot 10^7$ nukleierte Zellen nach Auftauen/kg Körpergewicht bei Erwachsenen und $3 \cdot 10^7$ /kg bei Kindern notwendig sind, ist die Transplantation von Stammzellen aus NSB meist auf Kinder beschränkt und bei Erwachsenen nur bedingt möglich [34, 51]. Handelt es sich um eine anonyme bzw. unverwandte Spende, ist auch eine spätere Boosterung mit Stammzellen vom gleichen Spender ausgeschlossen. Aufgrund der oben genannten immunologischen Inkompetenz ist der erwünschte Graft-versus-Leukämie-Effekt (GvL) der Transplantate aus NSB geringer als der aus adulten Quellen. Da bestimmte genetische Erkrankungen bei Geburt noch nicht manifest sind, ist deren Übertragung potenziell möglich. Allerdings führen fast alle CB-Stammzellbanken Nachfolgeuntersuchungen bei den Kindern durch, die gespendet haben, bevor ein CB-Transplantat herausgegeben wird.

Die Transplantation von hämatopoietischen Stammzellen aus NSB gelang erst-

mals 1988 bei einem Jungen mit Fanconi-Anämie. Die neugeborene Schwester war die ideale HLA-identische Spenderin [17]. Der Knabe ist heute gesund mit funktionierendem gespendetem hämatopoietischem und lymphatischem System [19].

Seither wurden weltweit NSB-Banken etabliert, um eine Versorgung mit unverwandten und verwandten Transplantaten zu gewährleisten. Gemäß einer Erhebung des Jahres 2000 wurden NSB-Stammzellen bei 20% der allogenen Stammzelltransplantationen bei jungen Patienten verwendet [27]. Die Überlebensrate nach Transplantation von Stammzellen aus NSB ist gleich oder besser als bei Stammzelltransplantaten aus Knochenmark (KM), aber es hat sich gezeigt, dass die Zellzahl kritisch ist für die Zeitdauer bis zur vollen Rekonstitution des Empfänger-Knochenmarks und damit für die mit der Transplantation verbundenen Komplikationen [47].

Einflussfaktoren auf die Anzahl von Nabelschnurblutstammzellen

Das NSB ist reich an hämatopoietischen Stammzellen, die etwa 1–3% der mononukleären Zellen ausmachen [30]. Im Vergleich zu adultem peripherem Blut ist der Gehalt an $CD34^+$ - und $CD34^+CD38^-$ -Zellen im NSB fast 10fach höher und somit vergleichbar mit adultem Knochenmark [7, 24]. Da sich die fetale Hämatopoiese im 3. Trimenon von Leber und Milz ins Knochenmark verlagert, findet man zu diesem Zeitpunkt eine erhöhte Anzahl an Stammzellen im NSB [58]. Der Gehalt des Nabelschnurblut-

Tabelle 1

Indikationen für NSB-Stammzelltransplantationen am Beispiel der Resultate von Eurocord (n=1083 Patienten) [19]

	Allogen-verwandte NSBT	Allogen-unverwandte NSBT
Maligne Erkrankungen		
ALL	56 (27,2%)	303 (34,5%)
AML	16 (7,8%)	154 (17,6%)
Sekundäre Leukämie	3 (1,5%)	35 (4,0%)
MDS	8 (3,9%)	72 (8,2%)
CML	9 (4,4%)	74 (8,4%)
CLL	0	0
NHL	3 (1,5%)	27 (3,2%)
HD	0	1 (0,1%)
Solide Tumoren	4 (1,9%)	3 (0,3%)
Myelom	0	0
Histiozytose	1 (0,5%)	22 (2,5%)
Knochenmarkinsuffizienz		
Aplastische Anämie	11 (5,3%)	13 (1,5%)
Fanconi-Anämie	14 (6,8%)	44 (5,0%)
HPN	0	2 (0,2%)
Andere Knochenmarkerkrankungen	9 (4,4%)	10 (1,1%)
Angeborene Defekte		
Angeborene Immundefekte	10 (4,9%)	73 (8,3%)
Angeborene Stoffwechselerkrankungen	8 (3,9%)	42 (4,8%)
Hämoglobinopathien	53 (25,7%)	0
Andere Erkrankungen	1 (0,5%)	2 (0,2%)
Gesamtzahl	105 (100%)	623 (100%)

tes an CD34⁺- und CD34⁺CD38⁻-Zellen ist im 2. und frühen 3. Trimenon signifikant höher als am Termin (2,51 vs. 0,88% bzw. 0,65 vs. 0,13%; [66]). Nicht nur Frühgeburtslichkeit, sondern auch Präeklampsie oder IUGR beeinflussen den Anteil der Stammzellen im NSB signifikant [25, 56, 57]. Verschiedene intrapartale Faktoren haben ebenfalls einen relevanten Einfluss auf das Volumen des gewonnenen Nabelschnurblutes und damit auch der Anzahl an CD34⁺-Zellen. Eine große Plazenta mit langer Nabelschnur, ein großes Neugeborenes und eine frühe Abnabelung führen zu einem hohen NSB-Volumen [2, 14, 41, 67]. Erfolgt die Abnahme des Nabelschnurblutes vor der Plazentageburt, sind das Blutvolumen und die Anzahl an nukleierten Zellen höher [59]. Gleiches trifft auch für die Sectio caesarea zu, bei der auch die Abnahme des Nabelschnurblutes möglichst noch mit der Plazenta in utero, aber erst nach Abnabelung

zum gewohnten Zeitpunkt erfolgen sollte [55]. Außerdem scheinen intrapartale, das Kind belastende Faktoren wie eine vaginal-operative Entbindung, lange Geburt, niedriger Nabelarterien-pH mit einer vermehrten Ausschüttung von hämatopoietischen Stammzellen verbunden zu sein [1, 35].

Praktischer Ablauf einer Nabelschnurblutspende, notwendige Infrastruktur, Verarbeitung und Qualitätsmanagement

Seitdem das große therapeutische Potenzial der NSB-Stammzellen erkannt wurde, sind weltweit viele NSB-Banken entstanden. Die erste derartige Einrichtung wurde 1993 in New York gegründet (New York Blood Center, NYBC) und verfügt somit über die längsten Erfahrungen mit der Entnahme, Verarbeitung, Kryokonservierung

und dem Auftauen von NSB-Transplantaten [49]. Um die Informationen über das einzelne Transplantat (Kodenummer, TNC, Volumen, HLA-Typ) und die Richtlinien hinsichtlich des Medizinproduktes „Stammzelltransplantat aus Nabelschnurblut“ weltweit zu koordinieren, wurde 1998 ein Netzwerk „Netcord“ gegründet (<http://www.netcord.org>). Aktuell sind dadurch mehr als 150.000 eingelagerte Spenden erfasst worden, und diese stehen für die unverwandte Transplantation zur Verfügung. Bisher haben mehr als 2500 Patienten eine unverwandte NSB-Stammzelltransplantation erhalten [19]. Gemäß den FACT- (Foundation for the Accreditation of Cell Therapy) und JACIE-Richtlinien (Joint Accreditation Commission of ISCT and the EBMT) ist eine minimal standardisierte Abnahme von NSB, Verarbeitung und Aufbewahrung garantiert und erlaubt dadurch einen internationalen Austausch der produzierten Transplantate. Die Einhaltung der Richtlinien wird mittels interner und externer Audits überprüft.

Die Abnahme des Nabelschnurblutes erfolgt einfach und sicher nach Abnabelung des Neugeborenen, aber noch mit der Plazenta in utero. Dabei sollte der natürliche Verlauf der Geburt nicht gestört werden; die Abnabelung erfolgt somit auch zu einem Zeitpunkt, der nicht durch die später durchzuführende NSB-Entnahme beeinflusst wird, da ansonsten das Risiko besteht, dass eine Anämie beim Neugeborenen in Kauf genommen wird [5]. Voraussetzung für diese Form der Entnahme von NSB ist ein vorheriges schriftliches Einverständnis der werdenden Mutter, deren Eignung in einem Vorgespräch und/oder mittels eines Fragebogens evaluiert werden sollte. Analog zu anderen Blutspenden soll dadurch das Risiko vermindert werden, bestimmte Infektionskrankheiten (z. B. HIV, HCV, Malaria etc.) und genetische Defekte (z. B. Stoffwechselerkrankungen) zu übertragen.

Um eine Kontamination der Nabelschnur mit Bakterien und mütterlichem Blut zu vermindern, erfolgt eine Desinfektion der zu punktierenden Nabelschnur mit einer Alkohol-Jod-Lösung (z. B. Betaseptic®). Danach wird die Nabelvene möglichst distal punktiert mittels eines geschlossenen Blutabnahmesystems mit bereits enthaltendem Antikoagulans (CPDA, z. B. MacoPharma Givisiez, Schweiz)

und das Blut, der Schwerkraft folgend, im Beutel aufgefangen. Die Blutprobe wird möglichst schnell in das Stammzelllabor gebracht, da offensichtlich die Anzahl CD34⁺-Zellen von der Zeitdauer zwischen Entnahme des Blutes und dessen Verarbeitung abhängig ist [41]. Mit dem NSB werden außerdem noch Serumproben der Mutter (Ausschluss von HIV, HCV, HTLV etc.) sowie ein Stück Nabelschnur zur HLA-Typisierung mitgeliefert, wobei natürlich zur HLA-Typisierung auch NSB verwendet werden kann.

Die Proben und sämtliche Aliquots erhalten eine Seriennummer und werden separat von anderen Proben verarbeitet, um eine Verwechslung auszuschließen. Zur Charakterisierung des Transplantates werden Volumen, Anzahl der nukleierten Zellen (TNC), Anzahl CD34⁺-Zellen und „colony-forming units“ (CFU) bestimmt. Die Zellfraktion der mononukleären Zellen wird vom restlichen NSB (Erythrozyten, Plasma) durch Volumenreduktion separiert und nach Zugabe von DMSO kontrolliert eingefroren und bei –196°C aufbewahrt. Die Daten bezüglich Spender, dessen Mutter und dem Transplantat sind zwar miteinander verknüpft, bleiben aber streng anonym und werden unter Verschluss gehalten, um ein späteres Zurückgreifen auf den Spender als Booster-Knochenmarksspender zu verhindern.

Aus dem oben genannten wird ersichtlich, dass die Herstellung eines Stammzelltransplantates aus Nabelschnurblut eine funktionierende Infrastruktur mit kooperierenden Einrichtungen (Geburtshilfe, Hämatologie, Stammzelllabor, Pädiatrie) benötigt.

In der Schweiz wurde die erste Nabelschnurblutbank am Universitätsspital Basel gegründet (<http://www.swisscordblood.ch>), die 1996 die Arbeit aufgenommen hat [26, 60]. Die Arbeit ist seit Beginn begleitet durch die Ethikkommission. Es werden unverwandte und verwandte Spenden aus Basel, aber auch aus den umgebenden Geburtskliniken entnommen, sodass zusammen mit den NSB-Spenden in Genf, welche inzwischen auch dazukommen, aktuell etwa 1000 Transplantate aus NSB zur Verfügung stehen. Bislang wurden 5 Transplantationen mit NSB-Stammzellen aus Basel durchgeführt. Die Koordinierung der Aktivitäten der nationalen NSB-Banken in Basel und

Genf erfolgt über die Kommission SWISSCORD. Der Aufbau der NSB-Bank in Basel wurde durch eine eigens gegründete Stiftung und weitere Spenden ermöglicht.

Klinische Resultate der unverwandten NSB-Stammzelltransplantation

Mit dem heutigen Wissensstand ist die Patientengruppe mit manifester maligner Erkrankung diejenige, welche von einer NSB-Stammzelltransplantation am meisten profitieren kann. Diese Patienten benötigen häufig möglichst schnell ein HLA-identisches Transplantat, das – anders als bei Stammzelltransplantaten aus Knochenmark oder mobilisiert im peripheren Blut – bereits typisiert und fertig verarbeitet vorliegt.

Schon seit längerem ist bekannt, dass der Erfolg der Transplantation von der Zellzahl (TNC, CD34⁺ bzw. CFU) sowie dem Grad des HLA-Mismatch abhängt [20]. Die Zeitdauer bis 500 Neutrophile/ μ l wiederhergestellt sind (ANC500) ist signifikant enger mit der Anzahl an CFU korreliert als mit der Anzahl TNC ($R=-0,46$ vs. $-0,41$; [39]). Interessanterweise ist die maschinelle Bestimmung der TNC durch die Mitbestimmung der Erythroblasten (NRBC) ungenau, da diese beim Auftauvorgang zerstört werden und somit nicht zum eigentlichen Engraftment beitragen [50]. Andererseits hat man zeigen können, dass die Anzahl NRBC prädiktiv für die Geschwindigkeit des Engraftment ist [53].

Ergebnisse der unverwandten NSB-Transplantation bei Kindern

Es ist in verschiedenen Arbeiten gezeigt worden, dass die transplantatbedingte Mortalität entscheidend von der Zellzahl abhängt. Wurden knapp 10^7 NC/kg transplantiert, war die Sterbewahrscheinlichkeit bei etwa 75%, während diese bei Zellzahlen von etwa 3×10^7 NC/kg auf 30% abfiel [18, 20]. Abgesehen von der längeren Zeitdauer bis zur Rekonstitution des Empfängermarkes scheint das langfristige Überleben im Vergleich zu allogenerverwandten hämatopoietischen Stammzellen aus peripherem Blut gleich zu sein.

Der Nachteil der begrenzten Zellzahl im NSB scheint partiell durch weniger stringente HLA-Matches ausgeglichen zu werden. Andererseits wurde 1992 die Vermutung geäußert, dass die Reduktion des GvHD-Risikos bei der Behandlung maligner Erkrankungen auch einen reduzierten GvL-Effekt und damit Überlebensnachteile bei Empfängern von NSB [46] bedeuten kann, aber die klinischen Daten haben inzwischen gezeigt, dass diese Annahme sich nicht bestätigt hat. Studien bei Kindern mit hämatologischen Malignomen zeigen, dass HLA-Mismatches eine gute Methode bei der unverwandten NSB-Spende sind, um eine definitive Heilung zu erreichen, insbesondere wenn sie bei Hochrisikopatienten in einer Phase der Remission eingesetzt wird [42]. Generell sollte allerdings immer versucht werden, Transplantate mit gutem HLA-Matching einzusetzen.

Hier steht eine Anzeige.

 Springer

Nicht nur HLA-Antigene, sondern auch andere Minorhistokompatibilitätsantigene können bei der GvH/GvL eine Rolle spielen. Der direkte Vergleich der Resultate von NSB mit unmanipulierten Knochenmarktransplantationen bei Kindern zeigt, dass trotz HLA-Mismatch bei NSB-Transplantationen die Engraftment-Wahrscheinlichkeit (Tag 45: 88 vs. 96%; $p=0,41$), das Risiko für GvHD (53 vs. 41%; $p=0,40$) und das 2-Jahres-Überleben (53 vs. 41%; $p=0,40$) gleich sind [4].

Die mittlere Zeit bis zur Rekonstitution der Neutrophilen (ANC₅₀₀) dauert bei NSB-Transplantaten länger als bei unmanipulierter Knochenmarktransplantation (29 vs. 22 Tage; $p<0,01$; [4]). Dies führt zu einer erhöhten Inzidenz früher Mortalität nach NSB-Transplantationen (Tag 100: 39 vs. 19%; [16]).

Zusammenfassend muss die Verzögerung im Engraftment und die damit verbundene Mortalität bei NSB-Transplantaten gegen das höhere akute GvHD-Risiko in Verbindung mit unmanipulierter Knochenmarktransplantation und dem Rezidivrisiko nach Transplantation von T-Zell-depletierter Knochenmarktransplantation abgewogen werden. Langfristig zeigen sowohl Knochenmarktransplantation als auch NSBT gleiches Überleben, aber die Rate an chronischer GvHD ist bei NSBT geringer.

Klinische Resultate der unverwandten Nabelschnurblutspende bei Erwachsenen

Entgegen anfänglicher Bedenken bei der Verwendung von NSB-Transplantaten bei Erwachsenen haben die bisherigen Ergebnisse gezeigt, dass auch für dieses Anwendungsgebiet die NSB-Stammzellen eine viel versprechende Therapieoption darstellen. Die bislang größte Studie wurde mit 108 Patienten durchgeführt, bei denen durchschnittlich $1,7 \times 10^7$ nukleierte Zellen/kg transplantiert wurden. Fazit dieser Analyse ist, dass die Prognose entscheidend verbessert ist, wenn mehr als $1,7 \times 10^7$ NC/kg transplantiert wurden und wenn es sich nicht um eine CML handelte [20, 21]. Andere Gruppen haben inzwischen ähnliche Resultate publiziert, wobei die Dauer der ANC₅₀₀ zwischen 22 und 32 Tagen schwankt in Abhängigkeit von der Dosis NC, nicht aber der Anzahl CD34⁺-Zellen [34, 51]. Problematisch ist die durch die längere Aplasiephase bedingte höhere Ra-

te an Bakteriämien [22]. Verglichen mit der NSB-Transplantation bei Kindern scheint bei Erwachsenen eine höhere Inzidenz von akuter und chronischer GvHD vorzuliegen, diese ist aber immer noch niedriger als bei unverwandter Knochenmarktransplantation [34]. Eine mögliche Ursache mag in der niedrigeren Anzahl CD3⁺-T-Lymphozyten im NSB sowie in der immunologischen Unreife der Lymphozyten liegen [23]. Zusammenfassend zeigt sich in den bisher vorliegenden Arbeiten, dass eine unverwandte NSB-Stammzelltransplantation insbesondere bei jungen Erwachsenen in der Frühphase der Erkrankung große Erfolgswahrscheinlichkeiten hat [51]. Trotz höherem HLA-Mismatch sind offensichtlich die Rezidivwahrscheinlichkeit und die Überlebensrate vergleichbar mit der Knochenmarktransplantation, wenn die kritische NC-Dosis nicht unterschritten wird. Zudem scheint auch die NSB-Stammzelltransplantation eine Option zu sein für Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung, bei denen keine myoablative Konditionierung mit der damit verbundenen Mortalität durchgeführt wird [13].

Ergebnisse der verwandten NSB-Transplantation bei Kindern

Im Gegensatz zur allogenen-unverwandten NSB-Transplantation ist die Rate an Engraftment bei der allogenen-verwandten NSB-Transplantation verzögert. Bemerkenswert bei allen Arbeiten über verwandte NSB-Transplantationen ist die hohe Rate an HLA-identischen Transplantaten (75–90 vs. 10%; [18, 19, 63, 64]). Während die Dosis an verabreichten nukleierten Zellen/kg ($\geq 3,7 \times 10^7$ /kg) wesentlich die Dauer der ANC₅₀₀ beeinflusste, war die Thrombozytenzahl vom HLA-Mismatch abhängig. Ein besseres Engraftment war auch mit einem jüngeren Alter und niedrigerem Gewicht verknüpft [20]. Wie auch bei der unverwandten NSB-Transplantation ist das Risiko für GvHD bei HLA-Match geringer als bei HLA-Mismatch (9 vs. 50%; [18]).

Im Vergleich zu verwandter Knochenmarktransplantation findet sich ähnlich wie bei der unverwandten Stammzelltransplantation ein verzögertes Angehen des Transplantates in der Frühphase, langfristig sind die Raten an transplantationsbedingter Mortalität, Gesamtüberleben und 3-Jahres-Überleben gleich [48]. Diese Er-

gebnisse erzielt man nicht nur bei der Behandlung von malignen Erkrankungen, sondern auch bei Thalassämie und Sichelzellanämie mit 2-Jahres-Überlebensraten von 79 und 90% [36].

Zusammenfassend stellt die allogenen-verwandte NSB-Transplantation eine gute Alternative zur Knochenmarktransplantation dar. Daher ist es für Geburtshelfer bei der Betreuung von Schwangeren insbesondere wichtig, an die Möglichkeit/Notwendigkeit der Asservierung von NSB-Stammzellen zu denken, wenn die werdende Mutter über ein bereits erkranktes Familienmitglied spricht, welches für eine mögliche Stammzelltransplantation in Frage kommt. Andererseits wäre eine Entwicklung hin zu einer Benutzung der pränatalen Diagnostik ausschließlich zur HLA-Testung des Feten oder aber die gezielte Erzeugung einer HLA-identischen Schwangerschaft mittels Präimplantationsdiagnostik ethisch problematisch, da hier unter Umständen das werdende Leben auf seine Rolle als Stammzellspender reduziert würde [9, 10]. Allerdings kann gefragt werden, ob in Ländern, in denen mehr IVF als Implantationen durchgeführt werden dürfen, nicht tatsächlich nach Ausschluss eines Wiederholungsfalles durch Präimplantationsgenetik auch die Information über die HLA-Typisierung für die Auswahl der zu implantierenden Embryonen genutzt werden dürfen.

Neue Entwicklungen

Die bisherigen Erfolge bei der NSB-Stammzelltransplantation, aber auch ihre offensichtlichen Limitierungen im Hinblick auf die notwendige Stammzelldosis haben zu der Frage geführt, ob man durch Ex-vivo-Expandierung der Stammzellen aus NSB die Resultate verbessern kann [8]. Bekanntermaßen reagieren Stammzellen aus NSB auf Zytokinstimulation in vitro [15]. Die bislang erfolgreichsten experimentellen Arbeiten zeigen Kulturen mit Thrombopoietin und flt-3-Ligand [40, 43]. In einer neueren Arbeit von Shpall et al. wurden bei 37 Patienten mit hämatologischen malignen Erkrankungen unbehandelte und ex vivo expandierte Stammzellen aus NSB transplantiert. Es wurde eine Korrelation zwischen der CD34⁺-Zahl und dem Engraftment gefunden, aber insgesamt wurde die Geschwindigkeit des Engraftment nicht beeinflusst

[52]. Inwieweit durch die In-vitro-Expansion die Anzahl an primitiveren Stammzellen im Transplantat und dadurch die Nachhaltigkeit der Stammzelltransplantation gesenkt wird, ist noch unklar [28]. Weitere Studien werden im Hinblick auf die Frage evaluiert werden müssen, ob die Optimierung des Zytokincocktails oder Zugabe von Stromazellen die Zahl der CD34⁺lin⁻-Zellen positiv beeinflussen kann [38, 44].

Eine weitere, zurzeit noch experimentelle Überlegung bezieht sich auf den Administrationsweg, da momentan die Stammzelltransplantationen mittels i.v.-Injektion durchgeführt werden. Es scheint aber so zu sein, dass Zellen, die das Knochenmark nicht erreichen, in anderen Organen mit Kapillarbett (z. B. Leber, Lunge) sequestriert werden und aus Mangel an Homing-Faktoren verloren gehen [62]. Einige Arbeiten legen den Schluss nahe, dass eine Injektion der Stammzellen direkt in das Knochenmark effizienter ist, vor allem wenn Transplantate wenig Stammzellen enthalten [11].

Öffentliche Bank vs. „private banking“

Eine nationale Erhebung in den USA im Jahr 2000 über sämtliche Zellprodukte ergab, dass von 12.628 erfassten eingelagert NSB-Proben 10.981 allogenen und 1647 autologen waren. Insgesamt machten NSB-Spenden zwar etwa 35,4% in Relation zu anderen Transplantaten (Knochenmark, Lymphozyten, periphere Blutstammzellen) aus. Bei den tatsächlichen Stammzelltransplantationen stammten aber nur 1,9% aus NSB [45]. Abgesehen von allogenen-unverwandten und allogenen-verwandten NSB-Stammzelltransplantaten gibt es zunehmend Einrichtungen für die Aufbewahrung autologer NSB-Stammzellen (oft als „private banking“ bezeichnet). Diese Ressourcen sind zum einen gedacht für Kinder, bei denen bereits pränatal eine genetische Erkrankung bekannt oder das Risiko der Erkrankung sehr hoch ist und man auch auf eine spätere Genmanipulation dieser erkrankten Stammzellen mit anschließender Replantation hofft [12, 32, 65]. Oftmals allerdings werden bei Geburten von gesunden Kindern aus anamnestisch gesunden Familien als sog. „Lebensversicherung“ NSB-Stammzellen asserviert, wobei sämtliche Kosten von den Eltern direkt bezahlt werden müssen,

im Unterschied zu allogenen Banken, die in der Regel durch öffentliche Mittel (Stiftungen, Steuergelder etc.) finanziert werden. Die Wahrscheinlichkeit, dass in der Familie jemals auf die Stammzellen zurückgegriffen werden muss, wird als gering eingeschätzt, wobei keine Daten vorhanden sind. Schätzungen belaufen sich auf 1:1000 bis 1:200.000 [29]. Andererseits hat sich gezeigt, dass eine autologe Stammzelltransplantation eine Option z. B. bei der Behandlung von Rezidiven aggressiver, noch chemosensibler Lymphome darstellt, die sogar zu Überlebensraten von 50% führen kann [61], aber selbstverständlich können hierfür periphere Stammzellen verwendet werden, da zur Behandlung große Zellmengen und mehrere Therapiezyklen notwendig sind. Die in der Netcord-Datenbank (<http://www.netcord.org>) erfassten 3500 CB-Transplantationen waren alle allogenen, und verständlicherweise waren zu diesem Zeitpunkt erst 4 Patienten mit autologem Nabelschnurblut transplantiert worden.

Aus heutiger Sicht ist aber noch nicht abschätzbar, welche therapeutischen Möglichkeiten sich aus den neuen Erkenntnissen um Stammzellplastizität sowie der Identifikation neuer (primitiverer) Stammzellen im NSB in der näheren Zukunft ergeben [6, 31, 33]. Es ist daher nicht negativ zu bewerten, wenn Eltern an einer Stammzellreserve für ihre Kinder interessiert sind. Wie bei der assistierten Reproduktionsmedizin oder beim Zahnersatz in der Schweiz sollten untere Einkommensklassen von dieser Möglichkeit nicht von vornherein ausgeschlossen sein, und die Werbung der privaten Firmen muss korrekt sein [9, 26, 54].

Fazit für die Praxis

Aus den obigen Erkenntnissen lassen sich folgende Schlussfolgerungen und Empfehlungen für die Praxis ableiten:

1. Die Stammzelltransplantation aus NSB ist nach den heutigen Erfahrungen für eine Reihe genetischer, hämatologischer und onkologischer Erkrankungen eine gute Alternative zur Knochenmarktransplantation oder Transplantation peripherer adulter Stammzellen.
2. Indikationen für eine autologe Stammzelltransplantation aus NSB sind noch

limitiert, ihr Potenzial in der Zukunft ist zurzeit schwer einzuschätzen. Da die Risikoabschätzung hinsichtlich einer in der Zukunft möglicherweise notwendigen autologen Stammzelltransplantation schwierig ist, erscheint der Nutzen des „private banking“ als eine Option, über die nach guter Aufklärung die werdenden Eltern selbst entscheiden müssen. Wenn in der Familie ein potenzieller Bedarf für Stammzellen vorliegt, sollte diese Art der Stammzellbank in Betracht gezogen werden.

3. Die allogene NSB-Stammzellspende (Fremdspende oder familiäre Spende für ein betroffenes Geschwister) sollte gefördert werden, wenn den Spendern dadurch keine Nachteile oder Kosten entstehen. Die Spenderrekrutierung sollte mit dem nötigen zeitlichen Abstand zur Geburt erfolgen, um diesen natürlichen Ablauf so wenig wie möglich zu beeinflussen. Selbstverständlich müssen die werdenden Eltern in ihrem Entschluss frei sein.
4. Der Ablauf der NSB-Spende muss kontrolliert erfolgen, um das NSB-Transplantat mit der notwendigen Sicherheit für den Empfänger zu versehen. Andererseits müssen auch die Eltern über mögliche auffällige Resultate, z. B. auffällige Infekterologien, informiert werden.
5. Die NSB-Spende sollte den Ablauf der Geburt nicht beeinflussen, insbesondere sollte der Zeitpunkt der Abnabelung nicht durch diesen Vorgang beeinflusst werden.

Korrespondierender Autor

Prof. Dr. Dr. W. Holzgreve

Universitätsfrauenklinik Basel,
Spitalstrasse 21, 4031 Basel, Schweiz
E-Mail: wholzgreve@uhbs.ch

Interessenkonflikt: Der korrespondierende Autor versichert, dass keine Verbindungen mit einer Firma, deren Produkt in dem Artikel genannt ist, oder einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt, bestehen.

Hier steht eine Anzeige.



Literatur (Auswahl)

1. Aufderhaar U, Holzgreve W, Danzer E et al. (2003) The impact of intrapartum factors on umbilical cord blood stem cell banking. *J Perinat Med* 31:317–322
3. Barker JN, Davies SM, DeFor T et al. (2001) Survival after transplantation of unrelated donor umbilical cord blood is comparable to that of human leukocyte antigen-matched unrelated donor bone marrow: results of a matched-pair analysis. *Blood* 97:2957–2961
5. Bertolini F, Lazzari L, Lauri E et al. (1995) Comparative study of different procedures for the collection and banking of umbilical cord blood. *J Hematother* 4:29–36
6. Blau HM, Brazelton TR, Weimann JM (2001) The evolving concept of a stem cell: entity or function? *Cell* 105:829–841
7. Broxmeyer H, Douglas G, Hangoc G et al. (1989) Human umbilical cord blood as a potential source of transplantable hematopoietic stem/progenitor cells. *Proc Natl Acad Sci* 86:3828–3832
9. Burgio GR, Gluckman E, Locatelli F (2003) Ethical reappraisal of 15 years of cord-blood transplantation. *Lancet* 361:250–252
10. Burgio GR, Locatelli F (2000) Ethics of creating programmed stem cell donors. *Lancet* 356:1868–1869
11. Castello S, Podesta M, Menditto VG et al. (2004) Intra-bone marrow injection of bone marrow and cord blood cells: an alternative way of transplantation associated with a higher seeding efficiency. *Exp Haematol* 32:782–787
13. Chao NJ, Koh LP, Long GD et al. (2004) Adult recipients of umbilical cord blood transplants after non-myeloablative preparative regimens. *Biol Blood Bone Marrow Transplant* 10:569–575
14. Donaldson C, Armitage WJ, Laundry V et al. (1999) Impact of obstetric factors on cord blood donation for transplantation. *Br J Haematology* 106:128–132
16. Gluckman E, Rocha V, Chevret S (2001) Results of unrelated umbilical cord blood hematopoietic stem cell transplant. *Transfus Clin Biol* 8:146–154
18. Gluckman E, Rocha V, Boyer-Chamard A et al. (1997) Outcome of cord-blood transplantation from related and unrelated donors. *N Engl J Med* 337:373–381
21. Gluckman E (2001) Hematopoietic stem cell transplants using umbilical cord blood. *N Engl J Med* 344:1860–1861
23. Han P, Hodge G, Story C et al. (1995) Phenotypic analysis of functional T-lymphocyte subtypes and natural killer cells in human cord blood: relevance to umbilical cord blood transplantation. *Br J Haematol* 89:733–740
25. Hiatt AK, Britton KA, Hague NL et al. (1995) Comparison of hematopoietic progenitor cells in human umbilical cord blood collected from neonatal infants who are small and appropriate for gestational age. *Transfusion* 35:587–591
28. Jaroscak J, Goltry K, Smith A et al. (2003) Augmentation of umbilical cord blood (UCB) transplantation with ex vivo-expanded UCB cells: results of a phase 1 trial using the AastromReplicell System. *Blood* 101:5061–5067
31. Kögler G, Sensken S, Airey JA et al. (2004) A new human somatic stem cell from placental cord blood with intrinsic pluripotent differentiation potential. *J Exp Med* 200:123–135
33. Korbiling M, Estrov Z (2003) Adult stem cells for tissue repair – a new therapeutic concept? *N Engl J Med* 349:570–582
36. Locatelli F, Rocha V, Reed W et al. (2003) Related umbilical cord blood transplant in patients with thalassemia and sickle cell disease. *Blood* 101:2137–2143
38. Luens KM, Travis MA, Chen BP et al. (1998) Thrombopoietin, kit ligand, and flk2/flt3 ligand together induce increased numbers of primitive hematopoietic progenitors from human CD34+Thy-1+Lin- cells with preserved ability to engraft SCID-hu bone. *Blood* 91:1206–1215
41. Nakagawa R, Watanabe T, Kawano Y et al. (2004) Analysis of maternal and neonatal factors that influence the nucleated and CD34+ cell yield for cord blood banking. *Transfusion* 44:262–267
45. Read EJ, Sullivan MT (2004) Cellular therapy services provided by blood centers and hospitals in the United States, 1999: an analysis from the Nationwide Blood Collection and Utilization Survey. *Transfusion* 44:539–546
48. Rocha V, Wagner JE, Sobocinski KA et al. (2000) Graft-versus-host disease in children who have received a cord-blood or bone marrow transplant from an HLA-identical sibling. *N Engl J Med* 342:1846–1854
50. Rubinstein P, Stevens CE (2000) Placental blood for bone marrow replacement: the New York Blood Center's program and clinical results. *Baillière's Clin Haem* 13:565–584
52. Shpall EJ, Quinones R, Giller R et al. (2002) Transplantation of ex vivo expanded cord blood. *Biol Blood and Bone Marrow Transplant* 8:368–376
55. Surbek DV, Visca E, Steinmann C et al. (2000) Umbilical cord blood collection before placental delivery during cesarean delivery increases cord blood volume and nucleated cell number available for transplantation. *Am J Obstet Gynecol* 183:218–221
56. Surbek DV, Holzgreve W, Steinmann C et al. (2000) Preterm birth and the availability of cord blood for hematopoietic progenitor cell transplantation. *Transfusion* 40:817–820
57. Surbek DV, Danzer E, Steinmann C et al. (2001) Effect of preeclampsia on umbilical cord blood hematopoietic progenitor/stem cells. *Am J Obstet Gynecol* 185:725–729
58. Surbek DV, Holzgreve W, Jansen W et al. (1998) Quantitative immunophenotypic characterization, cryopreservation, and enrichment of second and third trimester human fetal cord blood hematopoietic stem cells (progenitor cells) *Am J Obstet Gynecol* 179:1228–1233
59. Surbek DV, Schönfeld B, Tichelli A et al. (1998) Optimising umbilical cord blood mononuclear cell yield for hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 22:311–312

Das komplette Literaturverzeichnis ...

... finden Sie in der elektronischen Version dieses Beitrags unter DerGynaekologie.de